

Longa sobrevivência livre de progressão pós Sunitinib em carcinoma renal de células claras metastizado

Metastatic renal cell cancer – a long progression free survival after Sunitinib

Autores

Filipa Carneiro^{1,5}, Joana Godinho^{1,5}, Joana Abreu^{2,5}, Nuno Sousa^{3,5}, Joaquina Maurício^{4,5}

Instituições

¹ Interno de formação específica em Oncologia Médica

² Interno de formação específica em Radiologia

³ Assistente hospitalar de Oncologia Médica

⁴ Assistente hospitalar graduada de Oncologia Médica

⁵ Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

Correspondência

Filipa Carneiro

Serviço de Oncologia Médica – Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE.
Rua Dr. António Bernardino de Almeida – 4200-072 PORTO

Data de Submissão: 16 de julho de 2012 | Data de Aceitação: 13 de dezembro de 2012

Resumo

Introdução: O cancro renal é a décima neoplasia mais frequente na Europa, com uma incidência de 3,3-20 por 100000 habitantes. Ao diagnóstico 20-30% dos doentes apresentam doença disseminada e daqueles com doença localizada 20-40% irão metastizar. O tratamento da doença metastizada inclui terapêutica dirigida a alvos celulares, sendo controverso se a manutenção do tratamento após resposta se traduz em benefício clínico.

Caso Clínico: Descreve-se o caso de um homem com cancro renal de células claras metastizado, associado à translocação Xp11.2, que após uma sobrevivência livre de doença de 20 anos efetuou Sunitinib por doença metastática pulmonar e renal contra-lateral. Com este fármaco, obteve-se uma resposta parcial, mas foi necessária a sua suspensão, após 18 meses, por toxicidade. Um ano após suspensão do Sunitinib realizou nefrectomia parcial por progressão de doença a esse nível. Está atualmente sem evidência de progressão 6 meses após a cirurgia.

Conclusão: Neste doente com cancro renal de células claras metastizado, a abordagem multidisciplinar condicionou uma sobrevivência de 36 meses, muito superior à descrita na literatura, de 26,4 meses.

Palavras-chave: Sunitinib, cancro renal células claras, metastização

Abstract

Introduction: Renal cell carcinoma is the 10th most common cancer in Europe with an incidence of 3,3-20 per 100000. At diagnosis 20-30% of patients present with advanced disease and 20-40% of those with localized cancer will develop metastasis. Therapeutic options for metastatic renal cell carcinoma include targeted agents but there is no consensus on the benefit of maintaining treatment after achieving sustained tumor response.

Case Report: The authors describe the case of a man presenting with metastatic clear cell renal carcinoma with Xp11.2 translocation after a disease free interval of 20 years. He was treated with Sunitinib, with partial response, which was discontinued after 18 months due to toxicity. Twelve months after stopping Sunitinib, disease progression on the kidney was noted and a partial nephrectomy performed. Six months after surgery he remains free of progression.

Conclusion: In this patient with metastatic renal cell carcinoma, the multidisciplinary approach to treatment led to a 36 months survival, greater than the 26,4 months described in the literature.

Key-words: Sunitinib, secondary, kidney neoplasm

Introdução

O cancro renal é a 10^a neoplasia mais frequente, com incidência na Europa de 3,3-20/100000 habi-

tantes^{1, 2}. A sua incidência tem aumentado anualmente 1,5-5%^{3, 4}, devido à maior detecção de tumores renais como achados imagiológicos⁴. Histologicamente são constituídos por células claras em 75% dos casos³. Ao diagnóstico, 20-30% têm doença disseminada e 20-40% dos doentes com doença localizada irão desenvolver metastização metácrona⁵. O tratamento de primeira linha na doença sistémica inclui terapêutica dirigida a alvos celulares (inibidores da tirosina quinase, anticorpos anti-VEGF [Vascular Endothelial Growth Factor] ou inibidores da mTOR [mammalian Target of Rapamycin]). Em doentes que com estas terapêuticas alcancem resposta completa ou estabilidade sustentada da doença, é incerto se a continuação do tratamento se traduz em benefício clínico. Contudo, a realização de metastasectomia deve ser equacionada sempre que tecnicamente exequível⁶⁻¹⁰. Os autores descrevem o caso de um doente com cancro renal em que a abordagem multidisciplinar da doença metastática se traduziu numa elevada sobrevivência livre de progressão.

Caso Clínico

O presente caso clínico refere-se à clínica de um homem de 36 anos, referenciado à nossa instituição para tratamento paliativo de carcinoma de células renais. Tratava-se de um doente não fumador, sem história oncológica familiar, que aos 16 anos foi submetido a nefrectomia esquerda por carcinoma renal de células claras e granulosas. Manteve-se sem evidência de recorrência até 1 ano antes da admissão no nosso centro, quando, por tosse persistente, lhe foi diagnosticado um nódulo pulmonar. Por esse motivo foi realizada lobectomia, em cuja peça operatória se identificou uma metástase de carcinoma de células renais, associada à translocação Xp11.2. Seis meses após a cirurgia foi detectado nódulo no rim direito, com 30mm, e nodularidades pulmonares infracentimétricas bilaterais, pelo que foi orientado para a nossa instituição para tratamento. O doente apresentava-se assintomático, com Karnofsky performance *status* 100% e com valores de cálcio, DHL (Desidrogenase Láctica) e hemoglobina normais. Foi-lhe proposto tratamento paliativo com Sunitinib (50mg/dia, esquema de tratamento 4/2). Como eventos adversos apresentou hipertensão arterial grau 3; eritrodisestesia palmo-plantar, astenia e hipotiroidismo grau 2. Estes eventos foram controlados sem necessidade de interrupção ou ajuste de dose de Sunitinib, pelo recurso a terapêutica de suporte instituída de forma pró-ativa. Após 18 meses de tratamento desenvolveu um abscesso peri-anal, que motivou suspensão do Sunitinib e obrigou a tratamento cirúrgico. Após recuperação e comple-

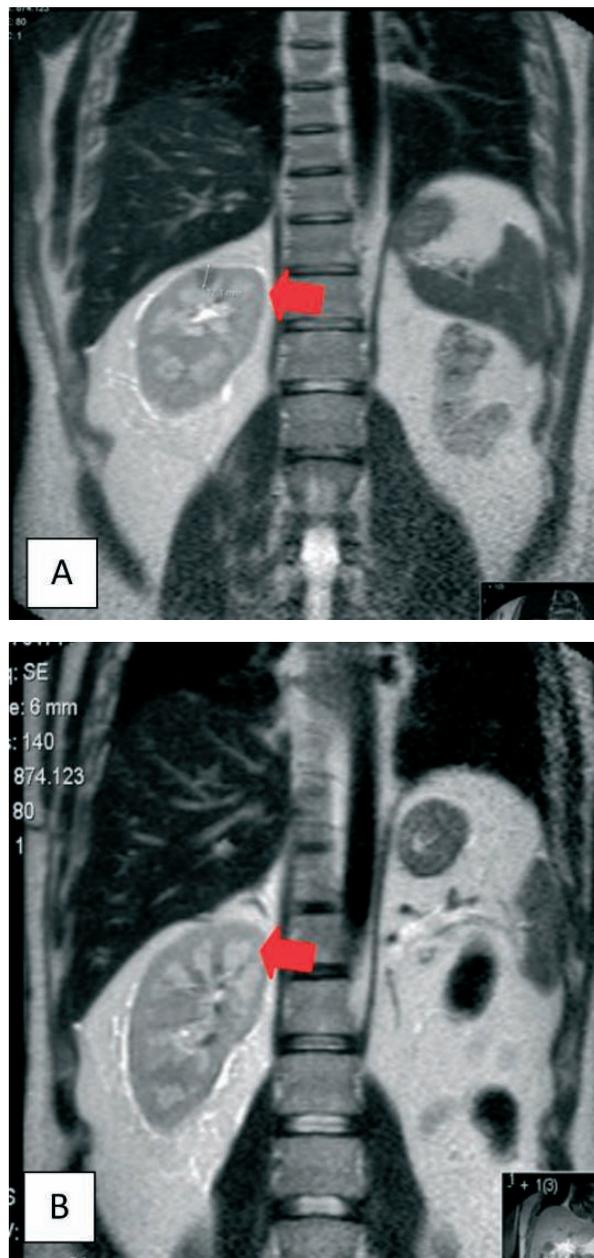


Figura 1) Melhor resposta obtida a nível renal: resposta parcial

ta cicatrização foi re-introduzida a terapêutica. Aos 15 dias de tratamento surgiram sinais de recorrência de lesão abecedada. A melhor resposta obtida foi uma resposta parcial a nível renal (figura 1A e 1B) e estabilidade das lesões pulmonares (figura 2A e 2B). Dada a toxicidade infecciosa e a estabilidade da doença, foi decidido suspender o tratamento.

Após a suspensão da terapêutica verificou-se resolução de todas as toxicidades. Um ano após a suspensão do Sunitinib, foi constatada progressão da lesão renal com estabilidade das lesões pulmonares. Dado o histórico terapêutico, após discussão multidisciplinar, foi decidido efectuar nefrectomia parcial direita, que decorreu sem intercorrências.

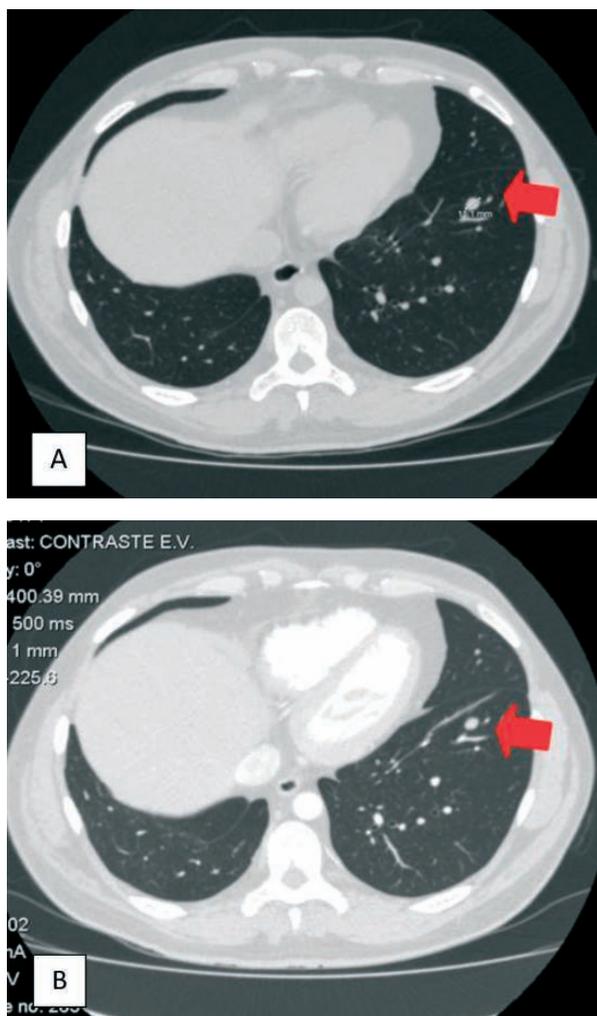


Figura 2) Melhor resposta obtida a nível pulmonar: estabilidade das lesões

Na avaliação da peça operatória identificou-se carcinoma renal de tipo células claras com diferenciação sarcomatóide.

Atualmente, 36 meses após início de Sunitinib, 18 meses após a sua suspensão, e 6 meses após a nefrectomia parcial, mantém-se sem evidência de progressão.

Discussão

O cancro renal de células claras é uma neoplasia rara em indivíduos abaixo dos 18 anos e apenas 1 a 3% apresentam a translocação Xp11.2^{7, 11-14}. As neoplasias com translocação Xp11.2 podem recorrer anos após o tratamento inicial, mas a sua história natural e a estratégia terapêutica mais eficaz é desconhecida devido à sua raridade¹¹⁻¹³. O caso apresentado, apesar de se ter manifestado na adolescência, não tinha outras características associadas a síndromas genéticas, como a multiplicidade, a bilateralidade de tumores ou a presença de história familiar de cancro⁷. Este caso representa uma

entidade rara, pela idade de apresentação, alteração genética detectada e sobrevivência livre de doença elevada, de 20 anos.

No tratamento da doença metastática deve ser equacionada a exérese, sempre que possível e nesses casos, não há evidência de benefício com terapêutica sistémica pós-operatória. Atendendo aos antecedentes do doente e à evolução da doença metastática, a situação clínica foi interpretada como recidiva do tumor primário e não um carcinoma de células renais metácrono. Por se tratar de um indivíduo com doença multifocal, de tipo células claras enquadrável no grupo de bom prognóstico da classificação do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, iniciou Sunitinib. Esta estratégia está associada a benefício clínico em até 79% dos casos, com sobrevivência livre de progressão mediana de 11 meses e da sobrevivência global mediana entre 18 e 26 meses^{8, 9, 15}. Em doentes com resposta completa ou estabilidade prolongada da doença é incerto se a suspensão do tratamento não é prejudicial¹⁰. Contudo em estudos retrospectivos (o maior com 36 doentes) verificou-se que 67% dos doentes que suspenderam tratamento sofreram recidiva (em mediana 7 meses após a suspensão de terapêutica biológica)^{10, 13}. Porém, >90% responderam à re-introdução do fármaco¹¹⁻¹². Cada situação deve ser ponderada individualmente, após análise do perfil evolutivo da doença e da toxicidade associada ao tratamento. O doente apresentado cumpriu 18 meses de Sunitinib com relação dose-intensidade máxima pois foi sempre realizada uma terapêutica de suporte pró-ativa. Apesar de obtida uma resposta parcial da doença foi necessário suspender a terapêutica por toxicidade infecciosa grave, que é uma complicação rara⁸. A decisão de nefrectomia parcial isolada baseou-se na estabilidade sustentada da doença pulmonar, interpretada como alterações residuais com o objectivo de otimizar a estratégia terapêutica do doente¹⁰.

Neste doente com cancro renal de células claras metastizado, de bom prognóstico, a abordagem multidisciplinar da terapêutica condicionou uma sobrevivência livre de progressão de 36 meses, muito superior à descrita na literatura, de 11 meses^{8, 9, 15}.

Referências

1. Chang AE, Ganz PA, Hayes PF, et al. *Oncology – An evidence based approach*. Springer 2010.
2. *Encyclopedia of Renal Cancer*. Springer 2008.
3. Ferlay J, Autier P, Figlin R, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*.
4. National Cancer Institute Guidelines (www.cancer.gov consultado em 28/04/2011).

5. Janzen N, Kim H, Figlin R, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 843-52.
6. NCCN Clinical Guidelines Practice in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2011. (www.nccn.org consultado em 28/04/2011).
7. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966.
8. Motzer R, Hutson T, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, *JCO* 2009; 27: 3584-90.
9. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2007; 22: 2271-81.
10. Bhat S. Role of surgery in advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Indian J urol* 2010; 26: 167-76.
11. Johannsen M, Flörcken A, Bex A, et al. Can Tyrosine Kinase Inhibitors be Discontinued in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and a Complete Response to Treatment? A Multicentre, Retrospective Analysis. *European Urology* 2009; 55:1430-9.
12. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann C, et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol* 2011; 22: 657-63.
13. Pwint T, Macaulay V, Roberts I, et al. An adult Xp11.2 translocation renal carcinoma showing response to treatment with sunitinib. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2009.
14. Armah H, Parwani A. Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma. *Pathol Lab Med – Vol 134*, January 2010.
15. Rini B, Halabi S, Rosenberg J, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *JCO* 2010; 28: 2137-43.